

# FURKA ÁRPÁD

## Forradalom a gyógyszerkutatásban



*Furka Árpád  
kémikus  
egyetemi tanár*

1931-ben született. Egyetemi tanulmányait a Szegedi Tudományegyetemen végezte, ahol előbb kémia–fizika szakos középiskolai tanári, majd vegyész-diplomát szerzett. 1963-ban a kémiai tudomány kandidátusa, 1971-ben akadémiai doktora lett.

Pályáját az ELTE Természettudományi Karán kezdte, 1972 óta a Szerves Kémiai Tanszék egyetemi tanára. 1964–1965-ben az Albertai Egyetem Biokémiai Tanszékének vendégkutatója. 1995–1999 között a kombinatórikus kémia – melynek alapjait már 1980-ban lefektette – fejlesztése kapcsán az amerikai Advanced ChemTech cég tanácsadója volt. 2001-től a Kombinatorikus Tudományok Európai Társaságának tiszteletbeli elnöke.

Fő kutatási területe: a kombinatorikus kémia, a fehérje- és peptidkémia, a termokémia, valamint az új kombinatorikus szintézismódszer.

Régi tapasztalat, hogy egy új gyógyszer felfedezéséhez mintegy tízezer új vegyületet kell előállítani és megvizsgálni. Ez hosszú és költséges folyamat. Az előadás egy viszonylag új magyar tudományos eredményt ismertet, amely azáltal aratott világsikert és terjedt el robbanásszerűen az egész világon, hogy több millió új vegyület előállítását tette lehetővé néhány nap alatt. A rendkívül egyszerű új eljárás alapvetően megváltoztatta a gyógyszerek és egyéb fontos anyagok kutatásának módszerét, és egy új tudományág, a kombinatorikus kémia kialakulásához vezetett. Az elmúlt évtizedben kifejlesztett kombinatorikus módszereket, melyeknek gazdasági jelentősége is rendkívül nagy, ma már több tucat könyv és számos nemzetközi folyóirat tárgyalja.

## Az új hasznos anyagok kutatásának hagyományos módja

A tudomány és a technika fejlődésében nagy szerepet játszik az új anyagok és új vegyületek előállítása. Az új szerkezeti anyagok, új félvezetők, új szupravezetők, hatásosabb fénykibocsátó anyagok megjelenése

**Vegyület:**

a kémiaiilag legegyszerűbb anyagokból (elemekből) kémiai reakció során keletkező anyagok. Kémiai és fizikai tulajdonságaik az őket alkotó elemektől lényegesen különböznek. Pontos összetételüket az alkotó elemek tulajdonságai határozzák meg. Például a hidrogénből és az oxigénből mint elemekből (amelyek szobahőmérsékleten gázok) 2:1 arányban víz állítható elő.

**Peptid:**

aminosavakból álló molekula. A peptidok jellemző kötésmódja a peptidkötés, amely két szomszédos aminosav-molekula karboxil- és amincsoportjából alakul ki, víz kilépésével.

**Aminosav:**

a fehérjék alapvető építőköve. Minden aminosavban megtalálható két alapvető funkciócsoport: az aminocsoport és a karboxilcsoport. A legegyszerűbb aminosav a glicin, amely fehér, édes ízű por. Hús (újabb kutatások szerint több) természetes aminosav létezik, ezekből épülnek fel szervezetünk fehérjéi.

**Peptidkötés:**

a peptidkötést egy szén-, egy oxigén-, egy nitrogén- és egy hidrogénatom alkotja. Sok peptid fontos biológiai funkciót tölt be. Peptid például a gyilkos galóca mérgét adó, hét aminosavból álló falloidin. A sok aminosavból álló peptidok a polipeptidok, más néven fehérjék.

mind-mind új alkalmazásokat, esetenként új iparágak születését teszik lehetővé.

Az egészségügy fejlődése jelentős mértékben függ az új és hatásosabb gyógyszerek megjelenésétől, ami rendszerint új szerves vegyületek egész sorának előállítását igényli. A tapasztalatok szerint egy új gyógyszer kifejlesztéséhez átlagosan mintegy tízezer új vegyületet kell előállítani és megvizsgálni. Ezeket a **vegyületeket** a nyolcvanas évekig igen fáradságos és költséges munkával, egyenként állították elő, és egyenként végezték el a hatásvizsgálatokat is. Ez ellentmondásos helyzetet teremtett, hiszen az iparban a nagy sorozatú műszaki termékek előállításánál már régóta alkalmazták a futószalagot, és újabban az automatizálást is – ami természetesen a termelékenység ugrásszerű növekedésével és a költségek nagymértékű csökkenésével járt.

Manapság például tízezer autó előállítására már sehol sem alkalmaznának egyedi kisipari módszereket. Az a tízezer vegyület – amelynek előállítását egy-egy új gyógyszer kifejlesztése általában megköveteli – már olyan mennyiség, amely ipari szervezési módszerek bevezetését igényli. Erre azonban a nyolcvanas évek előtt senki sem gondolt. Ezt a helyzetet változtatta meg alapvetően a kombinatorikus kémia, amelyet először a gyógyszeriparban alkalmaztak, és a gyógyszeripari kutatásban – mérvadó vélemények szerint – forradalmi átalakulást idézett elő.

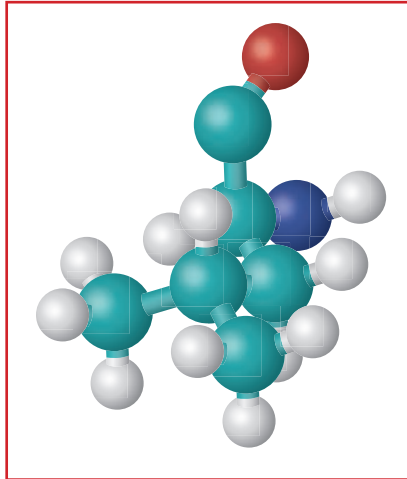
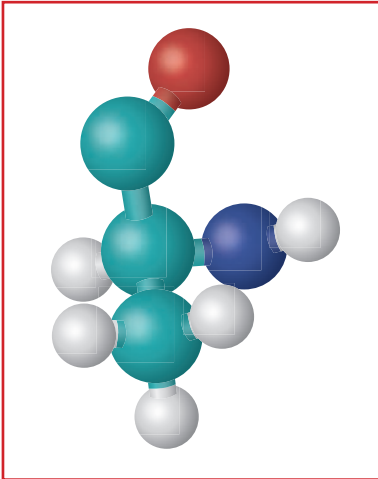
A legalapvetőbb kombinatorikus módszer Magyarországon, az Eötvös Loránd Tudományegyetemen született, és egy nagyon egyszerű, szinte mindenki számára könnyen érthető ötleten alapul. Nagy szerencse, hogy az ötlet megvalósításának igen csekély volt a költségigénye, különben hamvába holt volna.

## Aminosavak, peptidok, fehérjék

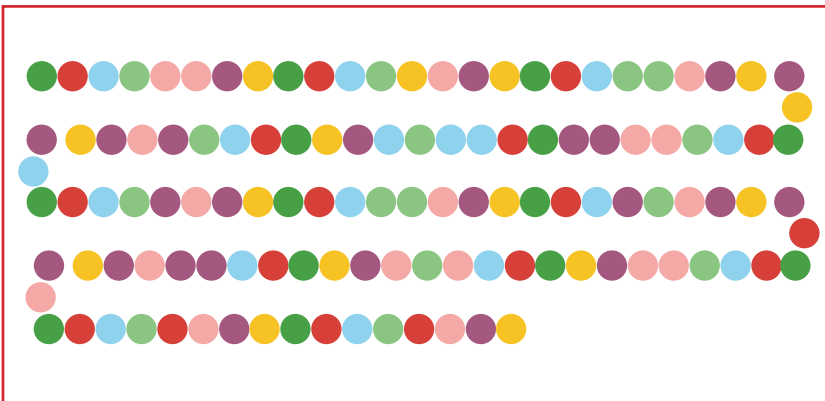
Mivel az eredeti módszert **peptidok** előállítására fejlesztettük ki, röviden bemutatom, hogyan épülnek fel a peptidok és a fehérjék. Az **aminosavak** a kisebb molekulák közé tartoznak, a peptidok és a fehérjék pedig ezekből épülnek fel. Húszféle fehérjealkotó aminosavat ismerünk. Az 1. és 2. ábrán ezek közül kettő látható: az *alanin* és a *leucin*.

A peptidok csupán néhány aminosavat tartalmaznak. Ezek láncszerűen kapcsolódnak egymáshoz. A 3. ábra egy nyolc aminosavból felépülő peptidet mutat, az aminosavakat színes köröcskék jelzik.

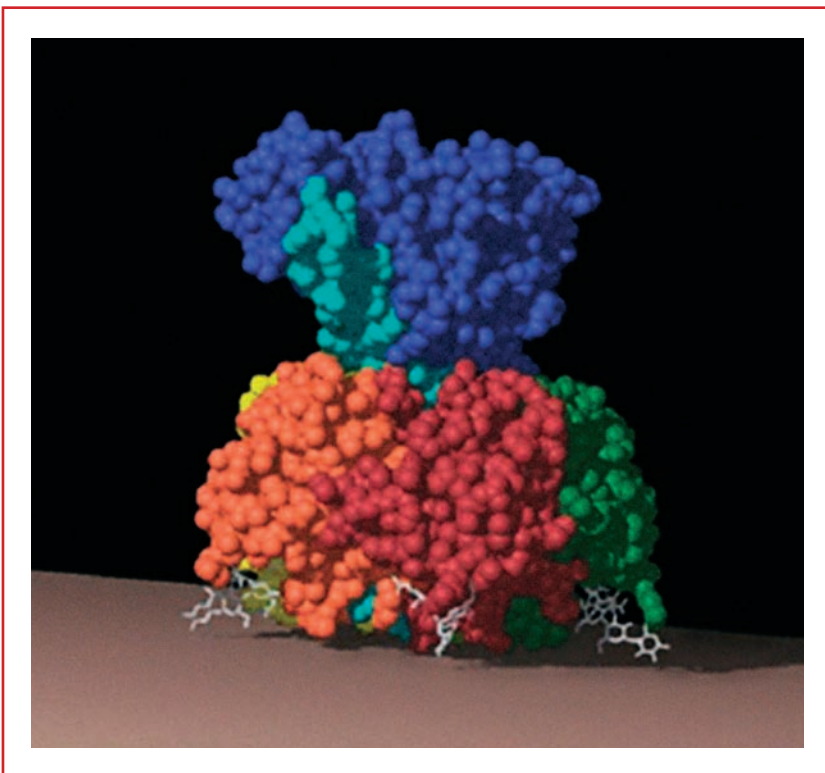
A fehérjék több száz aminosavat tartalmazhatnak. Egy ilyen fehérjét mutat be a 4. ábra. A fehérjék tényleges alakja azonban nem ilyen gyöngyszerű. A fehérjelánc feltekeredik, és némelyik gömbhöz hasonló szerkezetet vesz fel. Egy ilyen fehérjeláncot láthatunk az 5. ábrán.



1. és 2. ábra. Az alanin és a leucin szerkezeti felépítése. A molekulának csak az a része szerepel az ábrán, amely részt vesz a fehérjelánc felépítésében. Azaz az aminosocsoportból egy hidrogénatom, a karbontilcsoportból egy hidroxilcsoport hiányzik



3. ábra. Az *oligopeptid*

4. ábra. *A fehérje*

5. ábra. A globuláris fehérje

**Szintézis:**

előállítás; a kémiában vegyületek előállítása egyszerűbb anyagokból. A víz például hidrogénből és oxigénből szintetizálható, a peptidek pedig aminosavakból.

**Oldatfázisú szintézis:**

a kémiában hagyományos szintézismódszer. Alkalmazható peptidek szintézisére is, de munka- és időigényesebb a szilárdfázisú szintézisénél, mert a kapcsolási lépések után a termékeket meg kell tisztítani a melléktermékektől.

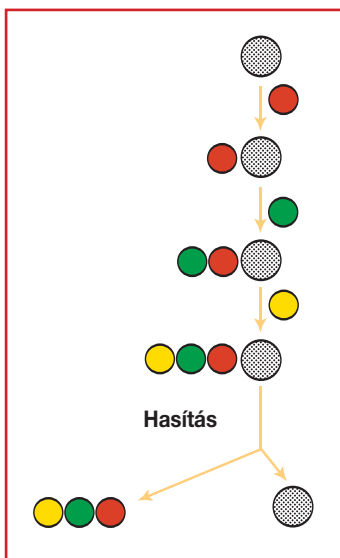
## A Merrifield-féle szilárdfázisú peptidszintézis

1963-ban R. B. Merrifield, amerikai professzor egy új módszert publikált a peptidek **szintézisére**, amely a hagyományos, ún. **oldatfázisú szintézis**nél sokkal hatékonyabbnak bizonyult. Annak ellenére, hogy kezdetben a módszernek sok ellenzője volt, a szerző a **szilárdfázisú szintézis**-módszer kidolgozásáért 1984-ben Nobel-díjat kapott. Ennek a módszernek az ismerete fontos a kombinatorikus módszer megértésének szempontjából.

A Merrifield-féle szintézis **szilárd hordozón** történik. A hordozó finomszemcsés műanyag, amelynek egy grammjában körülbelül tízmillió szemcse van. A szemcsék felületén és azok belsejében olyan atomcsoportok (ún. **funkciós csoportok**) vannak, amelyek lehetővé teszik, hogy a szemcsékhez aminosavakat vagy más vegyületeket kapcsolhassunk kémiai kötással. A szintézis menetét a 6. ábra mutatja, amelyen a szilárd hordozót a pettyes, az aminosavakat pedig a piros, zöld és sárga köröcskék képviselik.

Az ábra egy három aminosavból álló peptid (ún. tripeptid) szintézisének lépéseit mutatja. Az első lépésben hozzákapcsoljuk a szemcsés hordozóhoz az első aminosavat (piros köröcske). Ez nem csupán egyetlen műveletből áll, de a részletekkel itt nem foglalkozunk. A következő lépésben a hordozóhoz kötött aminosavhoz hozzákapcsoljuk a második aminosavat (zöld köröcske). Ezt követően a harmadik aminosavat (sárga köröcske) kötjük hozzá a hordozón levő két aminosavból álló peptidhez. Ha célkitűzésünk a tripeptid szintézise volt, a záró lépésben lehasítjuk a hordozóról a kész peptidet. A szintézist természetesen folytathatnánk úgy, hogy a lánchoz további aminosavakat kapcsolunk.

A szilárdfázisú módszer nagy előnye, hogy kapcsoláskor az aminosavakat és egyéb reagenseket nagy feleslegben lehet alkalmazni – és ezáltal teljesebb átalakulást lehet elérni –, mert ezeket a reakció végén egyszerű szűréssel el lehet távolítani. A lehasított peptid oldatát szintén szűréssel lehet megkapni, s az oldatból a peptid – fázisátvártási lépések mellőzésével – viszonylag tisztán különíthető el.



6. ábra. A szintézis menete

## Egy új szintézismódszer ötletének gyökerei

Az új kombinatorikus szintézismódszer ötletének előzményei 1964–1965-re nyúlnak vissza, amikor egyéves kanadai tanulmányúton vettem részt az Albertai Egyetem Biokémiai Tanszékén. Ez alatt az egy év alatt a kutatócsoport többi tagjával sikerült meghatároznunk egy 245 aminosavból álló fehérje, a kimotripszinogén-B aminosav-sorrendjét. Az egyes fehérjék ugyanis abban különböznek egymástól, hogy molekuláikban az egyes aminosavak

[illegible]

Később egy másik becslő adattal is összehasonlítottam a lehetséges aminosav-sorrendek számát. A becslés a belátható világegyetemben található elemi részek számára vonatkozott. Ebben a számban az 1 után „csak” 88 nulla van – szemben a molekulák sokféleségét kifejező szám 318 nullájával.

Ez a szinte minden képzeletet felülmúló szerkezeti változatosság – idegen szóval **diverzitás** – megrázó és egyben maradandó élmény volt számomra.

Bár ezek a nagy számok korántsem voltak annyira félelmetesek, mint amit a fehérjék esetében tapasztaltam, ha azonban a peptidek előállíthatóságát mérlegeltem, mégis túlságosan nagyoknak tűntek. Úgy gondoltam,

Bruce Merrifield eljárása peptidok előállítására. A módszer lényege, hogy szilárd hordozón készítjük el a szintetizálni kívánt peptidet. Az eljárás lépései a kiindulási aminosav kötése a hordozóhoz, az egyes aminosavak kapcsolása az épülő lánchoz, majd a szintetizált peptid lehasítása a hordozóról.

a szilárdfázisú peptidszintézisek alapvető tartozéka. Funkciója a készülő peptid rögzítése. Anyaga polimer, állaga gyanta vagy gél.

molekulacsaládok jellemző atomcsoportjai, amelyek az adott család mindegyik tagjában jelen vannak, és meghatározzák a molekulák fizikai és kémiai tulajdonságait. Ilyen például az alkoholokra jellemző hidroxilcsoport, az aminosavakban előforduló aminosocsoport, a karbonsavakban jelen levő karboxilcsoport.

sok vegyület legkisebb önálló egysége. A víz vízmolekulák hal-  
maza. A molekulák atomokból  
állnak. A vízmolekulát két hid-  
rogénatom és egy oxigénatom  
alkotja. Léteznek nagyon sok  
atomból álló molekulák. A fe-  
hérjemolekulák vagy nukleinsa-  
vak általában több száz, eseten-  
ként akár több ezer atomból  
épülnek fel.





7. ábra. A peptidek lehetséges száma

#### Molekuladiverzitás:

molekuladiverzitáson egy molekulahalmaz változatosságát értjük. Annak a halmaznak nagyobb a diverzitása, amely többféle különböző szerkezetű és tulajdonságú molekulát foglal magában. Egy hidrogénatomból és egy klóratombból egyetlen molekula képződhet, így ennek a halmaznak a diverzitása kicsi. A két oxigénatomból, tizenegy szénatomból és húsz hidrogénatomból felépülő molekulák halmazának diverzitása nagyobb, mert ezekből az atomokból számos eltérő szerkezetű molekula vezethető le. A fogalomnak az új anyagok felfedezésénél van jelentősége, amikor azért kell meglehetősen sokszínű molekulacsáladból kiindulni, hogy minél nagyobb eséllyel találhassunk célunknak megfelelő molekulát.

#### Spekulációk 1980 körül: Vajon elő lehetne-e állítani az összes peptidet?





	$20 \times 20$	400
	$400 \times 20$	8 000
	$8\,000 \times 20$	160 000
	$160\,000 \times 20$	3 200 000
	$3\,200\,000 \times 20$	64 200 000

hogy ezek között a peptidek között bizonyára sok hasznos tulajdonságút lehetne találni. Feltehetően gyermekkori emlékeim is közrejátszottak abban, hogy ezekre a még nem létező peptidtárakra úgy tekintettem, mint kitermelésre váró aranytelérekre.

Erdélyben születtem ugyanis, egy Abrudbányához közel eső kis faluban, ahol aranyat bányásztak. Az apám annál a vállalatnál dolgozott, amelyik aranyat nyert a kibányászott kőzetből. Amikor időnként reggelit vittem be apámnak a „zúzdába”, láttam az arany kivonása után visszamaradt óriási meddőhalmokat. Milyen szép is lenne – gondoltam –, ha elő lehetne állítani mindenestől ezeket a peptidtárakat, majd a peptideket mindenfajta hasznosíthatóság szempontjából megvizsgálhatnánk, és kiválaszthatnánk közülük az értékeseket. Abban az időben azonban ezeknek a peptidcsaládoknak az előállítása teljesen lehetetlennek tűnt. Laboratóriumunkban a peptidek előállítására az akkor igen hatékornak tekintett Merrifield-féle szilárdfázisú módszert használtuk, amellyel egyszerre egy peptidet állítottunk elő úgy, hogy naponta egy-egy aminosavval hosszabbítottuk meg a láncot. Ilyen körülmények között a teljes peptidtárak előállításáról még álmodni sem lehetett. A 8. ábra azt mutatja, hogy az egyes peptidcsaládok előállításához hány évre lett volna szükség.

Mivel a peptidkutatás ilyenfajta megközelítését fontosnak tartottam, 1980 körül elkezdtem gondolkodni a probléma lehetséges megoldásán. Visszonylag hamar sikerült találni olyan megoldást, amely elvben működhetett

8. ábra. Peptidcsaládok előállítása években

	Peptidek száma	Évek száma
	400	5
	8 000	100
	160 000	2 000
	3 200 000	40 000

volna. Az első ötletem az volt, hogy úgy lehetne előállítani az összes lehetséges peptidet, ha a szilárdfázisú szintézis során az egyes lépésekben felhasznált egy-egy aminosavat a húsz természetes aminosav keverékével helyettesíténénk. Így a szintézis végén egy teljes peptidtárat lehetne keverék formájában lehasítani a hordozóról. De az is világos volt, hogy az egyes aminosavak reakciókészsége eltérő, és emiatt várható volt, hogy peptidek egymástól nagyon eltérő mennyiségben képződnének, ami nagymértékben akadályozná a hatásvizsgálatokat. Úgy éreztem, hogy léteznie kell egy jobb megoldásnak is, ezért újra meg újra átgondoltam a lehetőségeket. Nagyon érdekes, hogy a megoldás akkor jutott eszembe, amikor a problémával egyáltalán nem foglalkoztam. 1982 tavaszán a nővéremet látogattuk meg egy Békés megyei faluban, Kunágótán. Az egyik reggel arra ébredtem, hogy megvan a tökéletes megoldás. Később az ötletet kollégáimmal megvalósítottuk, és bebizonyosodott, hogy valóban elő lehet állítani több millió peptidet néhány nap alatt. A módszerünk elterjedt az egész világon, és ma is számos laboratóriumban használják „split-mix” vagy „split and pool” szintézis néven.

## A split-mix módszer lényege és megvalósítási módja

A split-mix – a megosztásos-keverékes eljárás – a Merrifield-féle szilárdfázisú szintézismódszer felhasználásán alapul, ám annak kapcsolási lépéseit három egyszerű művelettel helyettesíti:

- › a szilárd hordozót annyi egyenlő adagra osztjuk, ahány aminosavból a peptidtárat fel akarjuk építeni – teljes peptidtár esetén tehát húszra;
- › minden adaghoz más-más aminosavat kapcsolunk;
- › kapcsolás után az adagokat egyesítjük, és alaposan összekeverjük.

Ezután addig ismétljük a fenti műveleteket, míg a peptidek elérik a kívánt hosszúságot, majd a keletkezett peptideket lehasítjuk a hordozóról. A szintézist saját konstrukciójú készülékben valósítottuk meg.

A készülék egy légszivattyúhoz csatlakoztatott fémcső, amely rázógépre van szerelve. A csőhöz huszonegy, szűrővel ellátott üvegcső csatlakozik. Ezekbe mérjük be a hordozó gyanta oldószerrel elkevert egyenlő adagjait, majd mindegyik csövecskébe más-más aminosav oldatát és a kapcsolást előidéző **kémiai reagens**eket viszünk. A fémcsövet ferde állásba állítjuk, és megindítjuk a rázást. Meghatározott idő eltelte után – ami alatt lejátszódik az aminosavak hozzákapcsolódása a hordozóhoz – a rázást megállítjuk, és a csövecskéket függőleges helyzetbe állítjuk. Az oldott kiindulási anyagok feleslegét szívatással eltávolítjuk, a szűrőn maradó gyantát többször mossuk, majd egy közös edénybe mossuk át, ahol alaposan összekeverjük. Ezután jöhet a szintézis következő lépésének végrehajtása a fentebbi műveletek megismétlésével.

Az amerikai Advanced ChemTech cég megtervezte és jelenleg is forgalmazza azt a készüléket, amely programozható, számítógép-vezérléssel működik, és minden műveletet automatikusan végez el (9. ábra).

### Kémiai reagens:

a szintézisekben részt vevő, kémiai reakcióban vegyülő anyagok. A víz szintézisének például a hidrogén és az oxigén reagálnak – ezek a reagensok.



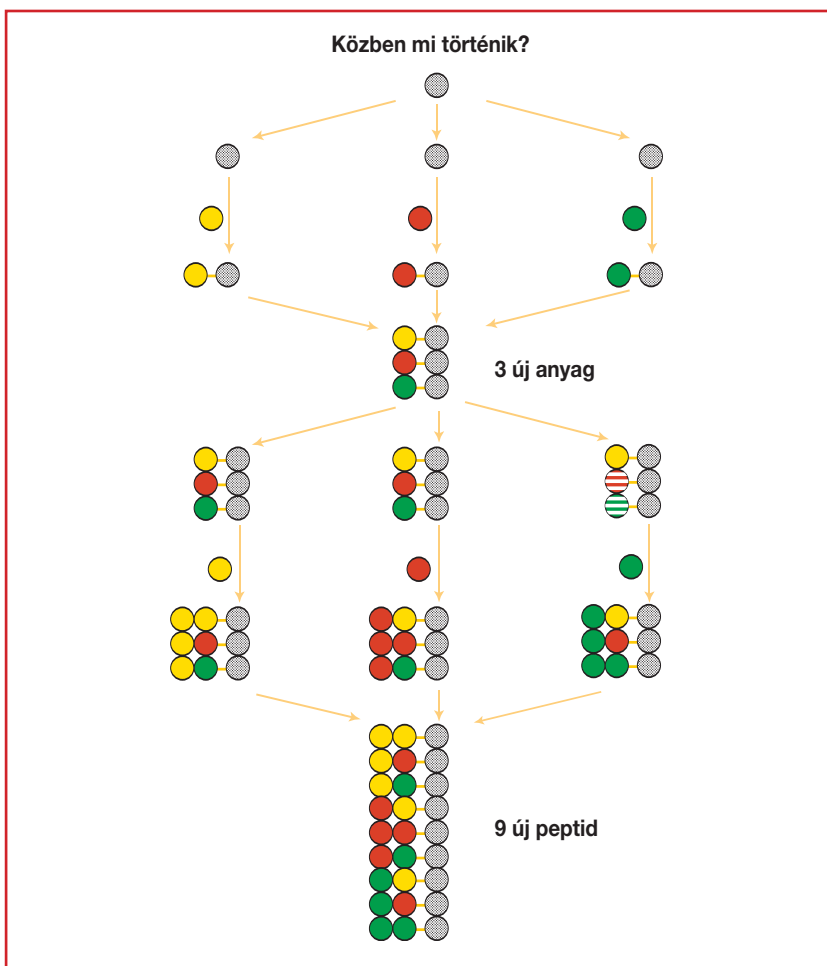
9. ábra. Az ACT 357 készülék

## Mi játszódik le a műveletek során?

A szintézis folyamatát egy egyszerű esetben a 10. ábrásor szemlélteti. Két aminosavat tartalmazó dipeptidek előállításáról, azaz kétlépéses szintéziséről van szó, amikor is mindkét lépésben csupán három aminosavat használunk a kapcsolásokban. Az aminosavakat ebben az esetben is sárga, kék és piros köröcskékkkel jelöltük. A szilárd hordozót a pettyes kör szimbolizálja. A hordozó szétosztását három adagra a szétágazó nyilak mutatják, a kapcsolásokat pedig a lefelé mutató párhuzamos nyilak. A kapcsolt aminosavat a nyilak mellett levő köröcskék jelzik. A minták egyesítését és keverését pedig az összetartó nyilakkal szemléltetjük.

Az első kapcsolási lépésben három új anyag képződik: a három aminosav hordozóhoz kötött változata. A keverés és a hordozó szétosztása után mindhárom anyag jelen van mindhárom mintában. A második kapcsolási lépésben mindhárom anyag meghosszabbodik egy-egy aminosavval, és így a három mintában összesen kilenc új anyag, azaz kilenc **dipeptid** képződik. Ha még egy kapcsolási lépéssel megtoldjuk a szintézist, összesen 27 **tripeptid**-hez jutunk. Ha egy negyedik kapcsolási lépést is végzünk, 81 **tetrapeptid** keletkezik.

10. ábra. A szintézis folyamata





A 10. ábrason az is látszik, hogy a folyamat során keletkező kilenc dipeptid mindazon aminosav-sorrendeket tartalmazza, amelyek a három kiindulási aminosavból levezethetők. Ugyanez vonatkozik a további két lépésre is. A megosztásos-keveréses módszernek az a jellegzetessége, hogy végrehajtása során minden lehetséges szerkezeti kombináció létrejön, mindig érvényesül: akárhány kiindulási aminosavat használhatunk, akárhány kapcsolási lépést alkalmazhatunk, és kiindulási anyagnak aminosavak helyett bármilyen más szerves vegyületet is használhatunk. Valóságos kombinatorikus eljárásról van tehát szó, amelynek egyszerű végrehajtása minden trükk nélkül biztosítja az összes lehetséges szerkezeti variáns létrejöttét. Innen nyerte elnevezését a kombinatorikus kémia.

Annak, hogy a szintézis során a hordozót egyenlő adagokra osztjuk, és az adagokat aminosav-keverék helyett egyetlen aminosavval kapcsoljuk össze, fontos következményei vannak. Az egyenlő adagokra osztás biztosítja, hogy a vegyülettár komponensei egyenlő moláris mennyiségben képződjenek, az egyetlen aminosavval történő reakció pedig kiküszöböli azokat a hibákat, amelyek az aminosavak eltérő reakciókészségéből erednének. Az egyetlen aminosavval történő kapcsolás során az aminosavak nem versenyeznek egymással. A kérdéses aminosavat nagy feleslegben is lehet alkalmazni, sőt a kapcsolást akárhányszor meg lehet ismételni mindaddig, amíg a kapcsolási átalakulás teljesen le nem játszódik. Ilyenkor a keletkező vegyületek anyagmennyiségének arányát elsősorban a hordozóanyagok aránya befolyásolja.

#### **di-, tri-, tetra-, penta-, hexapeptidek:**

kettő, három, négy, öt, illetve hat aminosavból álló peptidek. Húsz lehetséges aminosavból kiindulva 400 dipeptid, 8000 tripeptid, 160 000 tetrapeptid, 3 200 000 pentapeptid és 64 000 000 hexapeptid vezethető le. A tripeptidek közé tartozik például a sejtek redoxi-reakcióiban szerepet játszó glutation, amely glutaminsavból, ciszteinekből és glicinekből épül fel.

## Az eljárás fontos sajátosságai

### A rendkívüli hatékonyság

A megosztásos-keveréses eljárás legfontosabb tulajdonsága a rendkívüli hatékonyság, amit jól jellemezhet a következő összehasonlítás. Abban az időben, amikor a módszer elve született, az ismert szerves vegyületek száma, tehát azon vegyületek száma, amelyeket a szerves kémia egész előző története során előállítottak vagy leírtak, mintegy tízmillió volt. Az új módszerünkkel egyetlen hét alatt ennél sokkal több vegyületet (mintegy 64 millió peptidet!) lehetett előállítani. Vajon mire lehet visszavezetni ezt a soha nem is remélt hatékonyságot? Ha újra rápillantunk az előállítási folyamatot szemléltető 10. ábrásra, azt látjuk, hogy az első kapcsolási lépés során három új anyag keletkezik. Ezek a hordozóhoz kapcsolt aminosavak.

Az összekeverés és a porciózás után mindhárom adagban megjelenik mindhárom anyag. Ennek az a következménye, hogy a második kapcsolási lépésben mindegyik adagban három új anyag keletkezik (három hordozóhoz kötött dipeptid) annak ellenére, hogy mindegyik adagon csak egy kapcsolást hajtunk végre. A három adagban tehát összesen kilenc dipeptid képződik. Ha a megosztást és a három aminosavval való kapcsolást még kétszer megismé-

**Reakcióedény:**

kémiai reakció kivitelezésére alkalmas tárolóedény. Tulajdonságait az alkalmazandó reakció határozza meg. Reakcióedény például egy egyszerű kémcső is, de egy nagy nyomást és hőmérsékletet elviselő, keverőlapáttal, adagolószelepekkel stb. ellátott, akár ipari méretű tartály is.

teljük, előbb 27 tripeptidhez, végül 81 tetrapeptidhez jutunk. A szintézis során befektetett munka mennyiségét legjobban a végrehajtott egyedi kapcsolások számával fejezhetjük ki. Ezt úgy kaphatjuk meg, ha a feltételezett négy kapcsolási lépés során elvégzett kapcsolások számát összeadjuk.

$$3 + 3 + 3 + 3 = 12$$

A keletkezett vegyületek számát viszont úgy számíthatjuk ki, ha az egyes lépések során elvégzett kapcsolások számát összeszorozzuk.

$$3 \times 3 \times 3 \times 3 = 81$$

azaz, *míg a megosztásos-keveréses szintézis során a befektetendő munka csupán lineárisan növekszik, addig a képződő vegyületek száma exponenciálisan nő a kapcsolási lépések számával.* Ez a kivételesen nagy hatékonyság magyarázata.

A hatékonyságot egy gyakorlati példával is illusztrálhatjuk. Az egyszerűség kedvéért maradjunk ismét a peptideknél. Ha minden kapcsolási lépésben húsz aminosavval dolgoznánk, és ezt a húsz-húsz kapcsolást minden nap elvégeznénk (ami egyébként nem különösebben megerőltető, ha húsz **reakcióedény**ben minden műveletet párhuzamosan végzünk), az eltelt napok számától függően az alábbi (11. ábra) számú peptidet állíthatnánk elő.

11. ábra. A hatékonyság

Napok száma	Peptidek száma
2	400 dipeptid
3	8 000 tripeptid
4	160 000 tetrapeptid
5	3 200 000 pentapeptid
6	64 000 000 hexapeptid
7	1 280 000 000 heptapeptid

A sort lehetne folytatni, de a szintézis során megmozgatandó anyagmennyiségek és oldószertérfogatok már így is meghaladnák a szokásos laboratóriumi léptéket. *Ez azt jelenti, hogy az előállítandó új vegyületek számát már nem a rendelkezésre álló munkaidő, hanem a szükséges anyagmennyiség korlátozza.* Hogy egy végtelenül szélsőséges példát is említsünk, és egyben visszautaljunk a már említett 245-ös tagszámú fehérjékhez, egy vegyész minden további nélkül feláldozhatna életéből 245 napot arra, hogy egy ilyen fehérjetárat előállítson, sajnos azonban a világegyetem anyaga, beleértve őt magát is, sokkal előbb elfogyna, mintsem a tár elkészülne.

## Egyetlen anyag képződése a műanyag hordozó egyes szemcséiben

A kivételesen nagy hatékonyságon kívül a megosztásos-keveréses módszernek van egy másik igen fontos sajátossága is. Ez arra vezethető vissza, hogy a kapcsolat mindig csak egyetlen aminosavval történik. Ezért nincs

lehetőség arra, hogy a hordozóanyag egyes szemcséin egynél több anyag keletkezzék. Az, hogy egy tetszőlegesen kiválasztott szemcsén mely vegyület – például milyen aminosav-sorrendű peptid – képződik, attól függ, hogy az egyes reakciólépéseket megelőző porciózások során a kérdéses szemcse véletlenszerűen mely adagokba került, és ezeket az adagokat mely aminosavakkal reagáltattuk.

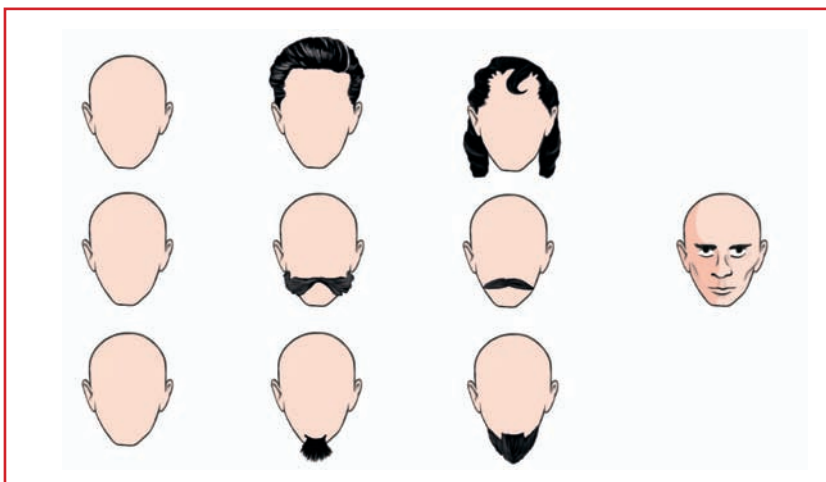
A megosztásos-keveréses eljárásnak ez a jellegzetessége végeredményben azt jelenti, hogy az előállított vegyülettár komponensei a hordozóról történő lehasítás előtt nem keverékként, hanem egyedi vegyületekként vannak jelen. Tényleges keverék csak a hordozóról történő lehasítás során keletkezik. Az egy szemcse-egy vegyület sajátság messzemenően megkönnyíti a hatásos vegyület kiválasztását.

## Hogyan lehet megtalálni a tűt a szénakazalban?

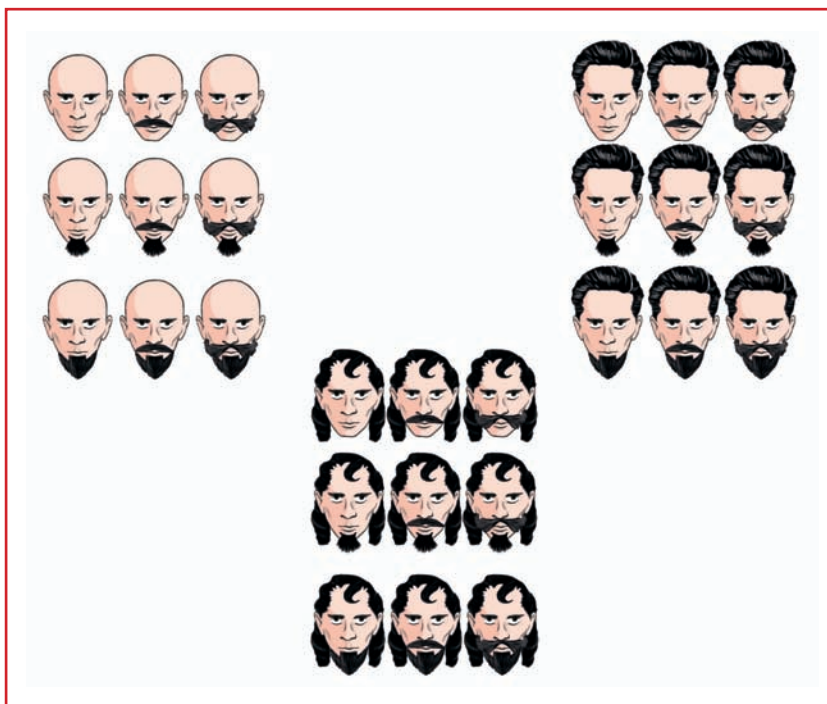
### Igazi keverékek vizsgálata

Már amikor a szintézis ötlete felmerült, akkor világos volt, hogy ki kell dolgozni egy olyan stratégiát is, amely lehetővé teszi, hogy a sok ezer vegyületből ki lehessen választani azt, amelyik valamely számunkra hasznos tulajdonságot hordoz. Ezt a feladatot sokan ahhoz hasonlítják, mintha egy tűt kellene megtalálni a szénakazalban. Létezik azonban egy másik analógia is, mégpedig az, amikor a rendőrségnek azonosítania kell a tettest az elvileg lehetséges több millió elkövető közül. Ez az analógia annyira szoros, hogy egy ilyen példán mutatom be a hasznos anyag kiválasztásának stratégiáját.

Tételezzük fel, hogy az elkövető lehet kopasz, rövid hajú és hosszú, lányos hajú. Lehet bajszatlan, pörgebajszú vagy lekonyuló bajszú. Ugyancsak lehet borotvált, kecskeszakállú vagy torzonborz szakállú. Ezeket az arcjellemzőket a 12. ábra mutatja.



12. ábra. Fantomképek arcrészelei



13. ábra. Fantomkép-lehetőségek

Ha ezeket az arcelemeket különböző kombinációkban az arcra illesztjük, összesen huszonhét különböző arc vezethető le. Ezeket a 13. ábra mutatja.

Mármost ha akad egy szemtanú, aki szerint a bűnelkövető hosszú hajú, akkor elfelejthetjük az összes kopaszt és rövid hajút, és a lehetséges gyanúsítottak száma huszonhétből kilencre csökken. Ha valaki látta, hogy az illető pörgebajszú, a gyanúsítottak száma háromra redukálódik. Ha valaki azt is megfigyelte, hogy torzonborz szakállú, az elkövető egyértelműen azonosítható. Ugyanezt az elvet követi a biológiaiaktív peptid azonosításánál az ún. iterációs módszer. E módszer alkalmazása során az előállított peptidok közül sorra kiszűrjük azokat, amelyek megfelelő biológiai aktivitást mutatnak, amíg egyre kevesebb és kevesebb peptid közül kell kiválasztanunk a legmegfelelőbbet. Végül egyetlen peptid marad a sok közül, az, amelyiknek a legnagyobb a hatékonysága.

## Kötődési kísérletek szemcséhez kötött vegyülettárakkal

A módszerek másik nagy csoportjánál az azonosítás ún. kötődési kísérleteken alapul, és azt használja ki, hogy a szilárd hordozó szemcséin a szintézis során egyetlen vegyület képződik. Ilyen kísérletről számoltak be 1991-ben az arizonai egyetem kutatói, akik azt akarták megállapítani, hogy van-e az általuk szintetizált peptidok között olyan, amelyik képes erősen kötődni egy általuk kiválasztott fehérjéhez. A szintézis után a hordozóról nem hasították le a mintegy hárommillió peptidet, hanem azokat a szemcsékhez kötött állapotban vizsgálták. A szemcséket egy tálkába vették, és ráöntötték a kiválasztott fehérje oldatát. A fehérjét előzetesen kék

festék hozzákapcsolásával megszínezték. Megfelelő ideig tartó rázogatás után a fehérjeoldatot eltávolították, és a szemcséket megmosták. A szemcsék túlnyomó része megtartotta eredeti, enyhén sárga színét, de volt közöttük néhány kék színű is. Ez azt mutatta, hogy a szemcsén levő peptid megkötötte a kék színű fehérjét.

A kék színű szemcséket egyenként kiemelték, majd meghatározták a rajtuk levő peptidek aminosav-sorrendjét. Ezzel meg tudták állapítani, hogy mely aminosav-sorrendű peptidek képesek az adott fehérjéhez erősen kapcsolódni.

## A kombinatorikus eljárások robbanásszerű elterjedése

Miután az ötletet teljesen kidolgoztuk, szabadalmaztatni lehetett volna, de különböző okok miatt erre nem került sor. Az egyik gyógyszergyár szabadalmi ügyvivője azonban azt a baráti tanácsot adta, hogy írjam le a módszert, és láttamoztassam közjegyzővel. Ez meg is történt; az eredeti szöveg hozzáférhető az alábbi internetcímen:

<http://szerves.chem.elte.hu/Furka/82Magya5Html.htm>

A megosztásos-keveréses eljárás közzététele után nyilvánvalóvá vált, hogy olyan technika került a vegyészek kezébe, amely szinte korlátlan számú új vegyület szintézisét teszi lehetővé. Ennek óriási hatása volt. Sok-sok új, elsősorban gyógyszerkutatással foglalkozó vállalatot alapítottak a technika hasznosítására, az óriáscégek pedig rendre kombinatorikus részlegeket hoztak létre sok millió dolláros befektetésekkel. Különösen az Egyesült Államokban volt nagy a cégalapítási kedv. Mára már a régebben alapított kisvállalatok egy részét felvásárolták az óriáscégek, és helyüket újabban alapítottak foglalták el. A kombinatorikus módszereket ma már Magyarországon is hasznosítják, például a gyógyszergyárakban.

A kombinatorikus kémia mára elismert önálló tudományággá vált, az Egyesült Államokban a stratégiaileg fontos tudományágak közé sorolják. Számos kombinatorikus tárgyú folyóirat jelenik meg, és a publikált könyvek mennyisége is igen jelentős. Az évenkénti szimpóziumokat alig lehet már számon tartani. Megalakult a Kombinatorikus Tudományok Európai Társasága is, amelynek első szimpóziumát 2001-ben Budapesten rendeztük meg.

A kutatók többsége azt tartja, hogy a kombinatorikus kémia történetének csak a legelején tart – az igazi fejlődés csak ezután fog bekövetkezni. Sokan osztják azt a nézetet, hogy ennek az új tudományágnak az eddigi legfőbb eredménye – túl az igen jelentős gyakorlati következményeken – az a változás, amelyet a kutatók gondolkodásmódjában idézett elő. Ezt a véleményt látszik alátámasztani, hogy a kombinatorikus kémia gondolkodásmódja lassan kezd átszivárogni más tudományágakba is, köztük például az anyagtudományokba és a biológiába.





## Ajánlott irodalom

*Barabás Zoltán*: Amino-dominó. *Élet és Tudomány*, 47. (1992) 5. sz. 134. p.

*Bata Imre – Hermecz István*: Kombinatorikus kémia. Bp.: Akadémiai K., 2000.

*Furka Árpád*: A kombinatorikus kémia. *Természet Világa*, 131. (2000) 265–269. p.

*Furka Árpád*: Hogyan született a zsinórszintézis? *Magyar Kémikusok Lapja*, 58. (2003) 5–10. p.

*Furka Árpád*: Visszapillantás a kombinatorikus kémia kialakulásának korai időszakára. *Magyar Kémikusok Lapja*, 56. (2001) 250–254. p.

*Furka Árpád – Sebestyén F.*: Egy rendkívüli hatékonyságú új módszer biooligomerek szintézisére. *Magyar Kémikusok Lapja*, 50. (1995) 3–6. p.

*Hargittai István*: Életeink. Bp.: Typotex, 2003. 184–192. p.

*Margitfalvi József – Tompos András*: Kombinatorikus módszerek, megközelítések a heterogén katalízis kutatásban. *Magyar Kémikusok Lapja*, 58. (2003) 146–151. p.